

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-123731

⑬ Int. Cl.

A 61 K 31/705
9/02
9/08

識別記号

ACT

L
E

庁内整理番号

7431-4C
7624-4C
7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月27日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑮ 発明の名称 グリチルリチンの直腸投与用製剤

⑯ 特 願 平1-258678

⑰ 出 願 平1(1989)10月5日

⑱ 発 明 者	川 崎 博	神奈川県横浜市港北区錦が丘7番9号
⑱ 発 明 者	浅 井 勇	神奈川県横浜市港南区野庭町619番地 野庭団地2棟268号
⑱ 発 明 者	秦 峯 男	神奈川県横浜市港南区東永谷3丁目22番14号
⑱ 発 明 者	吉 野 鋭 治	東京都目黒区目黒本町5丁目17番15号
⑲ 出 願 人	岩崎製薬株式会社	東京都中央区日本橋本町4丁目8番2号
⑳ 代 理 人	弁理士 高木 千嘉	外2名

明 細 書

1. 発明の名称 グリチルリチンの直腸投与用製剤

2. 特許請求の範囲

- 1) グリチルリチンを主薬とし、その有効量が直腸から血中に移行し得る形態で含有されていることを特徴とするグリチルリチンの直腸投与用製剤。
- 2) グリチルリチンと基剤とを含有する請求項1の直腸投与用製剤。
- 3) 基剤が油性基剤である請求項2に記載の直腸投与用製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はグリチルリチンの直腸投与用製剤に関する。

(従来技術)

グリチルリチンは肝機能障害に有効性が確認されている殆ど唯一の薬剤でアルコール性肝機能障害、B型肝炎等の症状の改善に広く用いられてい

る。しかしながら経口投与ではその儘の形で吸収されず、消化管内で酵素により加水分解されてグリチルレチン酸となって吸収されるため、その効果は著しく減弱されるのみならずナトリウム貯留による偽アルドステロン症等の副作用を生ずる。従って有効性と安全性を期待するならば静脈注射によらざるを得ない。ところが静脈注射を長期間継続すると血管の損傷は避けられない。その上静脈注射は医師しか行うことができないので、患者は毎回通院しなければならず、患者にとって非常に負担となっている。従って、静脈注射によらない有効な投与方法が長い間待望されていたが、未だ解決されるに至っていない。

本発明のグリチルリチン、即ち20β-カルボキシ-11-オキソ-80-ノルオレアン-12-エン-3β-イル-2-O-β-D-グルコピランウロノシル-α-D-グルコピラノシドウロン酸は通常静脈注射により1日40mg、症状により適宜増減して投与される。

(解決すべき問題点)

本発明者等はグリチルリチンを直腸投与によって、静脈注射の通常の1日の投与量である40mg以上を血中に移行させる方法について鋭意研究を重ねた。直腸投与製剤の場合、通常1回の製剤投与量は3ml以下であり、好ましくは1ml程度である。従って1日1回の投与の場合、主剤のグリチルリチンを例えば20%即ち1ml中に200mg含有する時は有効利用率が20%以上、5%即ち50mg含有する場合は有効利用率が80%以上になるようにしなければならない。1日2回投与の場合はそれぞれ10%、40%が血中に移行するようにしなければならないことになる。従って、直腸投与製剤に含有される主剤のグリチルリチンの有効利用率が5%以上、好ましくは20%以上の製剤形態が要求される。本発明者等は本問題を種々の方法について検討した結果グリチルリチンを親油性の基剤に分散して投与する方法によって、静脈注射に匹敵する有効率(バイオアベイラビリティ)が得られるという新規の知見を得た。本発明はかかる新規な知見

本発明の製剤はその形態および大きさに特に制限はなく、直腸に用い得る剤形であれば、常温で固状、半固状または液状でも良い。これらは、その値坐剤として或いは軟カプセル坐剤として、または注射液等として通常の方法で製造することができる。上記の基剤の他、通常の添加剤、例えばグリシン、アラニン、グルタミン酸、システイン、リジン等の様なアミノ酸、デキストリン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルローズ、ポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、さらし蜜蝋、ステアリン酸ポリオキシシル40などを配合することもできる。

本発明の製剤においては、グリチルリチン或いはその塩を成人男子1日当り10~500mg好ましくは50~200mg投与するが、症状に応じて適宜増量することができる。

以下、試験例および実施例によって本発明をさらに具体的に説明する。

試験例

日本白色雄性家兎(体重2.5~3kg)を用い表

に基づいて完成したものである。

(問題点を解決するための手段)

本発明はグリチルリチンを主薬とし、その有効量が直腸から血中に移行し得る形態で含有されているグリチルリチンの直腸投与用製剤からなる。かかる製剤は実質的にグリチルリチンと基剤を含有し、基剤としては油性基剤が好適である。本発明の製剤において、グリチルリチンは遊離の酸の形態あるいは塩基との、塩の形態で用いられる。塩の好ましい例としてはナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の塩あるいはアンモニウム塩があげられる。製剤中のグリチルリチンまたはその塩の含量は5~50重量%、好ましくは10~30重量%である。本発明の基剤としてはハードファット例えばウイテプソール、流動パラフィン、中鎖脂肪酸トリグリセライド例えばミグリオール、オリーブ油、胡麻油、大豆油などのような油性基剤が単独または適宜混合して用いられる。このうち特に好ましいのはウイテプソール、ミグリオールである。

1に示した投与経路、投与剤形及び投与量で投与した後、経時的に採血し、血漿中のグリチルリチン酸の濃度を測定した。測定方法は兎の血漿0.8mlに水0.2ml、0.5N塩酸0.5mlを加え、80℃に30分加温し、水1ml、酢酸緩衝液(pH8.8)1ml、クロロホルム4mlを加え、15分間振とう後、3500rpmで10分間遠心した。分取したクロロホルム層2mlを窒素気流下80℃で蒸発乾固し、ピレン0.8μl/メタノール溶液0.5mlに溶かし、その20μlをHPLC(高速液体クロマトグラフィ)(カラム充填剤:Nucleosil 7 C18 4.6mmφ×25cm、溶出液:アセトニトリル:水:酢酸=630:370:15)、流量1.5ml/min;温度40℃で定量した。

得られた結果から血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)を計算し、さらに、有効利用率(バイオアベイラビリティ)を求めた。結果を表2に示した。

静注100mg投与時のバイオアベイラビリティを100%とすれば、各試料のバイオアベイラビリ

ティは近似的に次の式により算出することができる。

$$\text{直腸投与時のバイオアベイラビリティ} = \frac{\text{AUC (直腸投与)} / 200\text{mg}}{\text{AUC (静注投与)} / 100\text{mg}}$$

$$\text{経口投与時のバイオアベイラビリティ} = \frac{\text{AUC (経口投与)} / 200\text{mg}}{\text{AUC (静注投与)} / 100\text{mg}}$$

グリチルリチンの投与経路、投与量

投与経路	主成分及び投与剤形の調製		主成分投与量 (家兎1羽当り)
	GLR-2K	GLR	
静注 i. v	生食水に溶解 100mg/ml		100mg
経口 p. o	水に溶解 200mg/20ml	0.5% CMC-Na に溶解分散	200mg
直腸 r. t	ウイテブゾールに 溶解分散、固化 200mg/g	左に同じ	200mg
直腸 r. t		ミグリオールに溶解 (ステアリン酸ポリオ キシル、蜜蝋添加) 200mg/g	200mg
直腸 r. t	PGEに溶解分散固化 200mg/g	左に同じ	200mg

GLR-2K (グリチルリチンジカリウム) はGLR (グリチルリチン) の水溶性塩である。

表 2

グリチルリチンの血中動態

		投与量	AUC ($\mu\text{g} \times \text{hr} / \text{ml}$)	バイオアベイラビリティ
GLR-2K	静注 生理食塩水に溶解	100mg	104.4	100%
	経口 水に溶解	200mg	1.0	0.48%
	経直腸 ウイテブゾールH15 に溶解	200mg	38.8	18.6%
	経直腸 ウイテブゾールW35 に溶解	200mg	81.9	15.3%
	経直腸 PEG4000に溶解	200mg	7.5	0.48%
	経口 0.5% CMC Naに溶解	200mg	0	0
GLR	ウイテブゾールH5 に溶解	200mg	100.6	48.3%
	ウイテブゾールH15 に溶解	200mg	107.7	51.4%
	ウイテブゾールW35 に溶解	200mg	94.0	45.0%
	ミグリオールに溶解 (ステアリン酸ポリオ キシル、蜜蝋添加)	200mg	84.3	30.8%
R	PEG4000に溶解	200mg	10.1	4.8%

表2から明らかなように家兎ではグリチルリチン及びグリチルリチンジカリウムは直腸から吸収され、いずれもウイテブゾール及びミグリオール基剤(油性基剤)の方が高い血中濃度を示した。特にグリチルリチン・ウイテブゾール坐剤(グリチルリチン 200mg)は静脈注射(グリチルリチンジカリウム 100mg)に匹敵する血中グリチルリチン濃度を示したが、これに比べ、経口投与ではグリチルリチン及びグリチルリチンジカリウム塩共に殆ど吸収されなかった。

実施例 1

ウイテブゾールH15 800gを60~70℃で融解し、攪拌しつつグリチルリチン 200gを加えよく分散し、40~50℃迄攪拌しつつ冷却し、坐剤用コンテナ1000個に充填、成形して坐剤とする。

実施例 2

ウイテブゾールH15 800g、グリチルリチンジカリウム塩 200gから実施例1と同様にして坐剤1000個を得る。

実施例 3

ウイテプゾールW35 800g、グリチルリチン200gから実施例1と同様にして坐剤1000個を得る。

実施例 4

ウイテプゾールH15 900g、グリチルリチン100gから実施例1と同様にして坐剤1000個を得る。

実施例 5

ミグリオール・812 720gとステアリン酸ポリオキシル40 30g、さらし蜜蝋50gを50~60℃に加熱し攪拌して均一にし、これにグリチルリチン200gを加えてよく分散、30℃に冷却、直腸投与用チューブ500個に均一分注して製品とした。

実施例 6

ミグリオール・812 745g、ステアリン酸ポリオキシル40 30g、さらし蜜蝋50g、グリチルリチン50g、グリシン100g、システイン25gから実施例7と同様にして直腸投与用チューブ500個を得る。

実施例 7

ミグリオール・812 770g、ステアリン酸ポリオキシル40 30g、さらし蜜蝋50g、グリチルリチン100g、システイン50gから実施例7と同様にして直腸投与用チューブ500個を得る。

実施例 8

ウイテプゾールH15 800g、グリチルリチン100g、システイン50gから実施例1と同様にして坐剤1000個を得る。

特許出願人 岩城製薬株式会社

代理人 弁理士 高木千

(外2名)



手続補正書

平成1年11月8日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1.事件の表示

平成1年特許願第258678号

2.発明の名称

グリチルリチンの直腸投与用製剤

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目8番2号

名称 岩城製薬株式会社

4.代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高木千



(外2名)

5.補正命令の日付 (自発)

6.補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



7.補正の内容

- 1) 第9頁の表2を別紙のとおり補正します。
- 2) 第11頁下から第2行の「実施例7」を「実施例5」と補正します。
- 3) 第12頁第4行の「実施例7」を「実施例5」と補正します。

以上

表 2
グリテルリタンの血中動態

		投与量	AUC ($\mu\text{g} \times \text{hr} / \text{ml}$)	バイオアベ イラビリティ
G L R I 2 K	静注 生理食塩水に溶解	100mg	104.4	100 %
	経口 水に溶解	200mg	1.0	0.48 %
	経直腸 ウイテブゾールH15 に溶解	200mg	38.8	18.6 %
	経直腸 ウイテブゾールW35 に溶解	200mg	31.9	15.3 %
	経直腸 PEG4000に溶解	200mg	7.5	0.48 %
	経口 0.5%CMC Naに溶解	200mg	0	0
G L R	経直腸 ウイテブゾールH5 に溶解	200mg	100.8	48.3 %
	経直腸 ウイテブゾールH15 に溶解	200mg	107.7	51.4 %
	経直腸 ウイテブゾールW35 に溶解	200mg	94.0	45.0 %
	経直腸 ミグリオールに溶解 (ステアリン酸ポリ オキシール、蜜蝋添加)	200mg	84.3	30.8 %
	経直腸 PEG4000に溶解	200mg	10.1	4.8 %